



Guide pour l'investigation épidémiologique

Tularémie

1. Mémento

1.1 Généralités

La tularémie est une zoonose due à l'infection à *Francisella tularensis*, coccobacille gram négatif, aérobic non sporulé et à tropisme intra cellulaire. Deux sérotypes prédominent : le type A (biovar tularensis, en Amérique du Nord) très virulent et le type B (biovar palaeartica, en Europe) moins virulent. La bactérie survit pendant des semaines dans le milieu extérieur (eau, sol, cadavres) surtout à basse température, voire des années dans certaines conditions de conservation (viande contaminée congelée). Le réservoir est principalement les rongeurs sauvages (campagnols, mulots, écureuils, ragondins, lièvres) et les tiques. Les animaux domestiques comme les moutons, les chats et les chiens, sont des hôtes accidentels mais peuvent être source d'infection humaine.

1.2 Modes de transmission :

- par contact direct de la peau (pénétration du germe à travers la peau saine possible mais favorisée par égratignures, coupures) avec des animaux infectés, le sol, le matériel contaminé (clous, lame. etc) ou par des éclaboussures projetées dans l'œil (porte d'entrée conjonctivale) ;
- par morsures d'arthropodes (tiques), ou piqûre d'insectes (moustiques, mouches) ;
- par ingestion d'aliments ou d'eau contaminés ;
- par inhalation d'aérosols contaminés dans les laboratoires, inhalation de poussières (fourrages, litières) ou de laines contaminées par des animaux infectés.

Il n'y a pas de transmission inter – humaine documentée.

1.3 Manifestations cliniques

Après une durée d'incubation de 3-5 jours (extrêmes 1 à 25 jours), la maladie débute de manière soudaine, quelque soit la porte d'entrée, avec une fièvre ondulante, des frissons, une asthénie, des douleurs articulaires et musculaires, des maux de gorge, des céphalées et parfois des nausées et vomissements. Les formes cliniques dépendent essentiellement de la porte d'entrée :

- forme ulcéro-ganglionnaire (après contact cutané direct) : lésion locale au point de pénétration de la bactérie, se transformant en ulcération nécrotique associée à une adénopathie régionale qui peut suppurer, nécroser et scléroser ;
- forme ganglionnaire : adénopathies régionales sans ulcère ;
- forme oculo-ganglionnaire (après contact oculaire ou projection) : conjonctivite avec des adénopathies régionales ;
- forme oropharyngée (après ingestion d'aliment ou d'eau contaminés, ou après inhalation d'aérosols) : stomatite, pharyngite, angine, adénopathies cervicales et rétropharyngées ;
- forme pleuro-pulmonaire (primaire après inhalation d'un aérosol contaminé ou secondaire après dissémination) : toux sèche, bronchiolite, pleuro-pneumonie, adénopathies hilaires, détresse respiratoire ;
- forme typhoïdique ou forme septicémique : fièvre, céphalées, malaise, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, choc septique (coma).

La létalité de l'infection à biovar tularensis (type A) peut atteindre 30% en l'absence de traitement, est de 7% en cas de traitement tardif et est faible (< 1%) en cas de traitement précoce. La létalité de l'infection au biovar palaeartica (type B) est inférieure à 1 %.

1.4 Diagnostic de laboratoire

Le diagnostic de la tularémie est essentiellement clinique mais peut être confirmé par les examens suivants :

Sérologie :

- agglutination sur lame pour le dépistage, agglutination en tube de bactéries tuées pour titrage (Institut Pasteur, Paris)
- les agglutinines apparaissent vers le 8-10ème jour, mais l'apparition peut être plus tardive (jusqu'à 4-5 semaines) et elles peuvent persister plusieurs années
- un titre supérieur ou égal à 20 mais inférieur à 50 est considéré comme évocateur si le tableau clinique est compatible
- réactions croisées (mais titres restant faibles) avec *Brucella*

Isolement de *F. tularensis*

- à partir des lésions cutanées, ponctions diverses (ganglionnaires), liquides de rinçage pharyngé ou conjonctival, sécrétions bronchiques, produits d'aspiration gastrique et sang
- possible seulement au début de la maladie
- nécessite de réaliser de multiples essais de culture :
 - culture sur milieux spéciaux : milieu de Francis (glucose, sang, cystéine ou cystine) ; milieu de MacCoy et Chapin (jaune d'œuf) ; hémoculture (sur par exemple 'Hémoline bioMérieux', 'Bactec', ou milieu gélose chocolat Polyvitex de bioMérieux)
- identification par PCR et par Western Blot (Institut Pasteur, Paris)

L'intradermoréaction à la tularine permettrait de réaliser un diagnostic précoce (positive dès le 5ème jour après le début des signes). La tularine a été préparée à l'Institut Pasteur Paris, mais elle n'est plus commercialisée.

1.5 Epidémiologie

En France, le biovar tularensis (type A) n'a jamais été identifié. Seul le biovar palaeartica est retrouvé et survient essentiellement en zone rurale, le plus souvent de façon groupée dans les foyers d'endémie qui sont l'Alsace, le Poitou, l'Aquitaine et l'Auvergne, mais des cas sporadiques ont néanmoins été signalés sur pratiquement tout le territoire exceptées la Bretagne, les Landes, les Pyrénées, le Bassin méditerranéen, les Alpes et la Corse. Le nombre de cas annuel rapporté en France est faible : entre 18 et 72 cas entre 1987-1991. Il s'agit principalement de formes ulcéro-ganglionnaires par contact avec des rongeurs, le plus souvent des lièvres.

Les deux sexes et tous les âges sont également susceptibles mais l'infection touche surtout des hommes dans le cadre de leur exposition (chasseurs, éleveurs etc).

1.6 Malveillance ou bio-terrorisme :

F. tularensis, notamment le biovar tularensis (type A) pourrait être utilisé comme arme biologique de plusieurs manières. La dissémination par aérosol est le scénario le plus probable car elle permet d'obtenir un nombre maximum de victimes. Un rapport de l'OMS (1969) estime que 50 kg de *F. tularensis* épandu sur une zone urbaine de 5 millions d'habitants pourraient entraîner 250 000 cas de maladie, avec présence de formes pleuro-pulmonaire et septiques, et 19 000 décès.

2. Définitions de cas

Cas certain :

Tableau clinique évocateur **ET**

- sérologie positive avec un titre supérieur ou égal à 50, **OU**
- isolement de *F. tularensis* à partir de prélèvements cliniques.

Cas probable :

Tableau clinique évocateur **ET**

- sérologie avec un titre compris entre 20 et 50, **OU**
- avec un lien épidémiologique avec un cas confirmé
-

3. Quand et Comment signaler ?

La survenue d'un cas avéré ou suspecté de tularémie doit donner lieu à un signalement immédiat à l'autorité sanitaire par téléphone ou télécopie à la Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS).

La survenue d'un grand nombre de cas de syndromes grippaux ou fébriles regroupés dans le temps et dans une zone géographique limitée doit donner lieu à un signalement immédiat à l'autorité sanitaire par téléphone ou télécopie à la DDASS.

4. Investigations épidémiologiques

4.1. Devant un signalement de cas confirmé(s) ou probable(s) :

Une investigation doit être mise en œuvre par la DDASS en collaboration avec le clinicien. Si nécessaire, l'assistance de la cellule interrégionale d'épidémiologie d'intervention (CIRE), de l'InVS, du Centre Nationale de Référence (CNR - à désigner en février 2002) et des laboratoires de référence peut être requise. L'investigation a pour but de confirmer le diagnostic, d'identifier d'autres cas liés au cas signalé, d'identifier les expositions pouvant être à l'origine de l'infection et des éléments évoquant une malveillance. Elle consiste à :

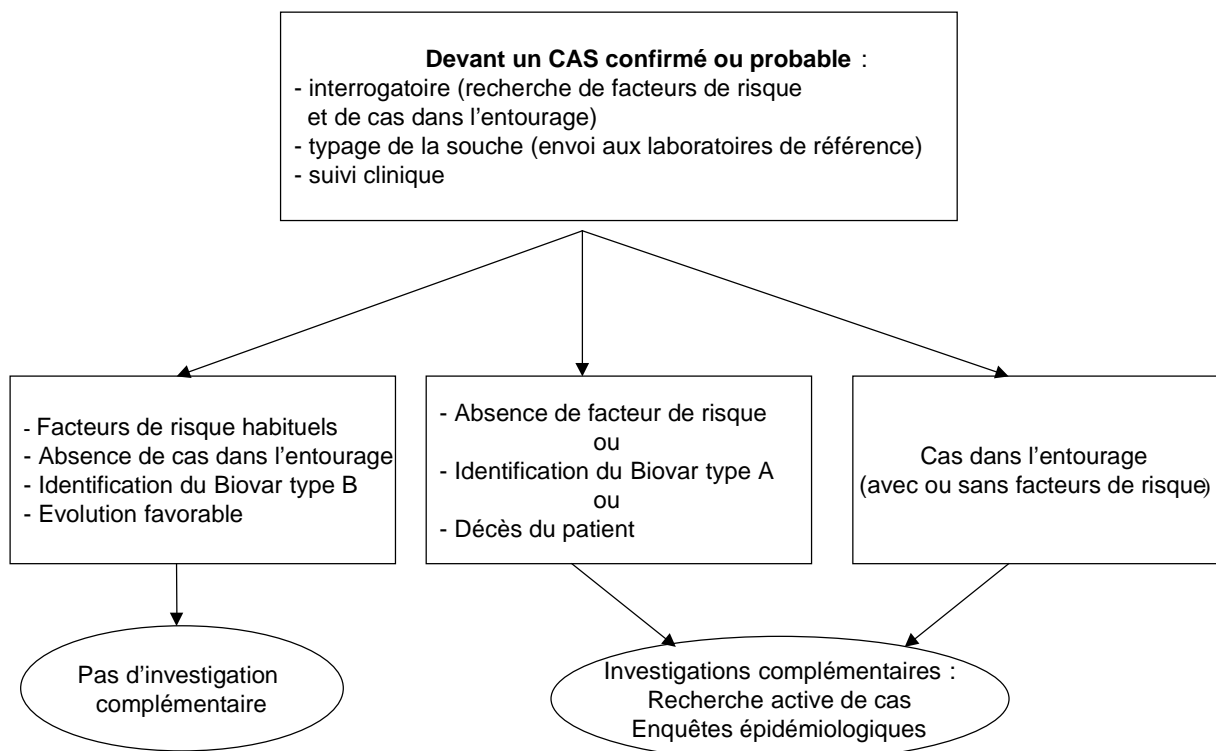
- Vérifier si les critères de définition de cas sont remplis. Envoi de sérums et de prélèvements au laboratoire de référence pour confirmation.
- Rechercher les expositions pouvant être à l'origine de l'infection par l'interrogatoire du patient ou de sa famille portant sur les 2 semaines précédant le début des signes (voir questionnaire) :
 - contact avec des rongeurs, ou un environnement contaminé par des rongeurs ;
 - morsures de tiques ;
 - ingestion d'aliments ou d'eau potentiellement contaminés ;
 - inhalation d' aérosols contaminés (laboratoires, exploitations agricoles).
- Rechercher les cas dans l'entourage du patient.
- Si le cas est isolé avec un facteur de risque 'habituel' identifié, des investigations complémentaires ne sont pas nécessaires.
- Des investigations complémentaires sont nécessaires si :

- facteurs de risque 'habituels' non retrouvés ;
- survenue de plusieurs cas regroupés dans le temps et/ou dans une zone géographique limitée ;
- identification d'une souche biovar tularensis (type A) ;
- survenue d'un décès chez un cas, suggérant une infection à biovar tularensis.

⇒ Recherche active de cas. Cette recherche sera guidée par les premiers éléments obtenus lors de l'enquête autour du cas : elle sera conduite auprès des cliniciens hospitaliers (services d'urgence, de médecine interne, maladies infectieuses) et des laboratoires hospitaliers de la zone concernée, du CNR et des laboratoires de référence.

⇒ Si plusieurs cas (confirmés ou probables) sont identifiés : des investigations complémentaires seront menées (épidémiologie descriptive suivie, en fonction des résultats, d'une étude analytique de type cas-témoins ou cohorte rétrospective).

Arbre décisionnel des investigations à mener devant un cas de tularémie :



3.2 Devant le signalement d'un grand nombre de cas de syndromes grippaux ou fébriles regroupés dans le temps et dans une zone géographique limitée ⇒ suivre une approche par syndrome respiratoire/septique

- Considérer l'éventualité d'une tularémie dans le diagnostic différentiel
- Envoyer les sérums et prélèvements au laboratoire de référence pour recherche *de F. tularensis*.

**Scénario pouvant faire évoquer une malveillance ou attaque bioterroriste
par *F. tularensis* en France**

- Survenue brutale d'un syndrome 'grippal' chez un grand nombre de personnes, progressant vers un pleuropneumonie ou septicémie chez une proportion importante de malades ;
- cas de tularémie regroupés sur une zone géographiquement limitée, hors du contexte épidémiologique habituel (zone urbaine au lieu de zone rurale) ;
- cas de tularémie touchant des personnes de tous âges et des 2 sexes et personnes auparavant en bonne santé (le risque dépendant du degré d'exposition à l'agent) ;
- cas de tularémie sans exposition zoonotique ou rurale à risque rapportée (contact avec lièvres ou autres rongeurs, ingestion d'eau potentiellement contaminée) ;
- Suspicion (devant la survenue d'un décès chez un cas) ou confirmation d'infection à *F. tularensis* biovar tularensis (type A), jamais diagnostiquée en France jusqu'à présent

Sites web utiles

- Ministère de la Santé : <http://www.sante.gouv.fr>
- Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : <http://www.afssaps.sante.fr/>